

薬剤耐性 (AMR) 菌感染症の現況と CiCLE を活用した北里研究所との KS-プロジェクト



大日本住友製薬株式会社

オープンイノベーション推進部

日 高 淳

竹 本 浩 司

志 水 勇 夫

Current Situation Regarding Infections Caused by Bacteria, with Antimicrobial Resistance (AMR) and KS-Project together with the Kitasato Institute Covered by the Cyclic Innovation for Clinical Empowerment (CiCLE)

Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

External Innovation

Jun HIDAKA

Koji TAKEMOTO

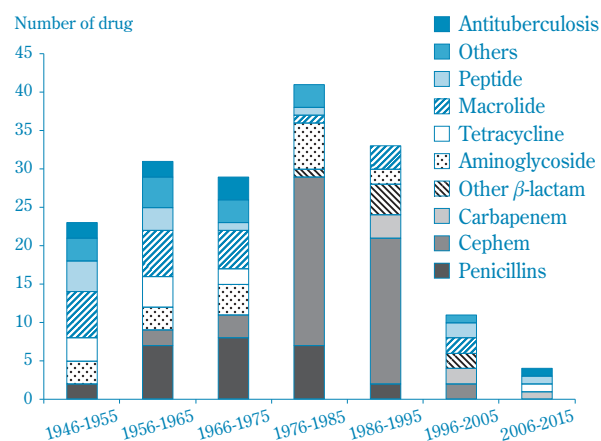
Isao SHIMIZU

The emergence and spread of antimicrobial drug-resistant bacteria has become a global problem. Thus, urgent measures are being called for both at national and international levels. The Kitasato Institute and Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd. are aiming to provide groundbreaking anti-infective drugs through unprecedented and original approaches, under the KS-Project joint drug discovery research. This paper describes the global problem of antimicrobial drug-resistant bacteria and our antimicrobial drug discovery project covered by the CiCLE.

はじめに

細菌感染症治療に必要な抗菌薬は20世紀に数多く開発され、人類は細菌感染症をほぼ克服したかのようにも思われた。しかし、21世紀に入りこれら多数の抗菌薬が効かなくなった薬剤耐性 (AMR: Antimicrobial resistance) 菌の出現と増加が世界的な問題となっていった。薬剤耐性菌の蔓延は、肺炎などの一般的な感染症だけでなく簡易な手術後に生じる感染症で生命が危険にさらされた時代へ逆戻りすることを意味する。さらに、薬剤耐性に対する対策を怠った場合、2050年には薬剤耐性菌感染症による死者は年間1千万人とがんを上回り、経済損失にいたっては100兆ドルに達するという予測がO'Neillにより報告¹⁾されている。

薬剤耐性菌に有効な抗菌薬の開発は世界的に喫緊の課題となっているが、近年多くの製薬企業が細菌感染症領域から撤退し、従来型の抗菌薬の開発パイプラインはほぼ枯渇している状況にある。この原因として、抗菌薬の収益性の低さ、薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床試験の困難さ、創薬シーズ探索の難易度の高さが挙げられる。本邦において新規に発売された抗菌薬数は、1976-1985年をピークに年々減少している²⁾ (Fig. 1)。幅広い細菌種に有効な β -ラクタム系抗菌薬は1995年以降激減し、2006年-2015年には新規のマクロライド系



Created using data from cited reference 2).

Fig. 1 New antibacterial agents launched in Japan

抗菌薬およびセフェム系抗菌薬は上市されていない。米国における状況³⁾も同様であり、細菌感染症領域における新薬開発は停滞し、薬剤耐性菌に対する対応は危機的状況となりつつある。

本稿では、当社の抗菌薬研究開発、薬剤耐性菌に関する背景と耐性メカニズムの概要、新規抗菌薬の創薬促進のための世界的な動向や課題と対策、最後に、当社のオープンイノベーションによる薬剤耐性菌感染症治療薬の創薬研究、すなわち国立研究開発法人日本医

療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development：AMED）の医療研究開発革新基盤創成事業（Cyclic Innovation for Clinical Empowerment：CiCLE）を活用した学校法人北里研究所（以下、北里研究所）との10年間の共同研究「KS-プロジェクト」(Kitasato - Sumitomo Dainippon Antimicrobial Resistance (AMR) Drug Discovery Project) について記載する。

大日本住友製薬株式会社の抗菌薬開発

当社は、エノキサシン（商品名フルマーク、1985年上市）やスパルフロキサシン（商品名スパラ、1993年上市）、ガチフロキサシン（商品名ガチフロ、2002年上市）などのキノロン系抗菌薬（経口剤）、アパルシリン（商品名ルモータ、1983年に西ドイツで上市）やセフピラミド（商品名セパトレン、1985年上市）、メロペネム（商品名メロペン、1995年上市）の β -ラクタム系抗菌薬（注射剤）の感染症治療薬を自社研究開発・販売してきた実績がある。また、メロペネム創製以降も抗MRSA（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）カルバペネム系抗菌薬（SMP-601）や経口カルバペネム系抗菌薬の研究開発を行い、他社との共同研究や導出につなげてきた。その後、新薬の研究活動は一旦中断するに至ったが、リポソーム化アムホテリシンBやセフトロリンといった海外承認済みの導入品の国内開発や上市品の製品支援研究を継続してきた経緯がある（Fig. 2）。しかしながら、世界的な薬剤耐性菌問題やそれらに対する薬剤ニーズが高まっている状況を考慮して、数年前に筆者らは、非常に困難ではあるが、新規メカニズムの薬剤耐性菌感染症治療薬の自社研究を再開すべきと考え、行動に移してきた。その背景には、上述した通り、有効性や安全性面で最強の抗菌薬と言っても過言ではない人類の財産というべきメロペネムの創製を始めとする8個の抗菌薬を上市した研究開発力やノウハウが当社に

存在し、時間的な空白はあるものの未だ活用できる可能性があること、メロペネムは物質特許が切れ、ジェネリックが販売されるに至っても、当社のブランド力から未だ日本と中国で200億円以上を売り上げており、本領域の新薬は当社のパイプライン継続につながるなどがあった。そして、何よりも、当社には薬剤耐性菌感染症治療薬の新薬開発に関する社会的な責任があるのではないかと考えた。

薬剤耐性菌

1. 薬剤耐性菌の出現と拡大

細菌は分裂速度が速いため、遺伝子に突然変異（エラー）が起こる確率が動物細胞よりも高く、例えば抗菌薬が作用する標的タンパク質が変化することにより耐性を獲得する。また、伝達性プラスミドやトランスポゾン、バクテリオファージなどによる菌株間の遺伝因子の伝達機構があり、外来の薬剤耐性因子を取得することで自身の遺伝子変異だけでは耐性化できない耐性化機構を獲得することができる。薬剤耐性菌は耐性を獲得している一方、菌の効率的な増殖に寄与しているタンパク質の欠損や生存には不必要なタンパク質を多量に生産していることで増殖速度が低下していることが多く、細菌叢の生存競争では弱者であり、通常は自然に淘汰されていく。ところが、その環境下に抗菌薬が加わると、抗菌薬によって薬剤感受性菌が死滅し、弱者であった薬剤耐性菌が生き残る（抗菌薬による選択圧）（Fig. 3）。

薬剤耐性菌であっても薬剤感受性菌が死滅する薬物濃度よりもさらに高い濃度の抗菌薬に曝露されれば死滅することが多い。薬剤感受性菌の発育を阻止できる濃度と薬剤耐性菌の出現あるいは発育を阻止できる濃度の間の薬物濃度は、薬剤耐性菌選択領域と呼ばれ、理論的に最も耐性菌をつくりやすい環境となる。病原細菌がこの領域に長期間さらされることを避けるため抗菌薬の過小投与を防止することが重要で、感染症の

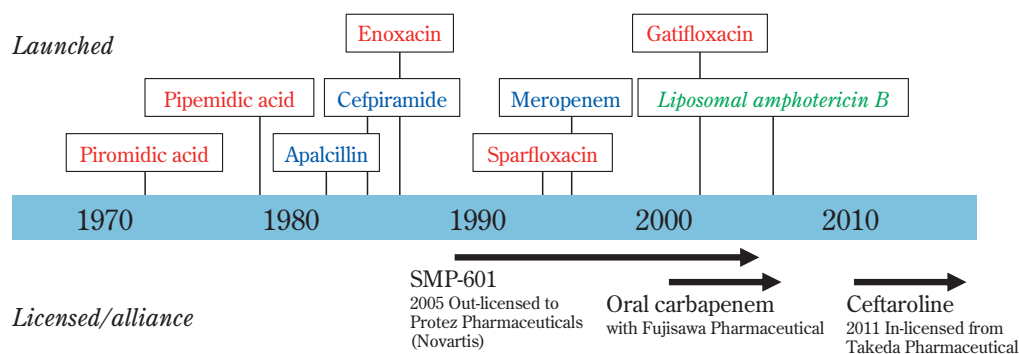


Fig. 2 History of antimicrobials developed by Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.
Blue: β -Lactams, Red: Quinolone, Green: Others

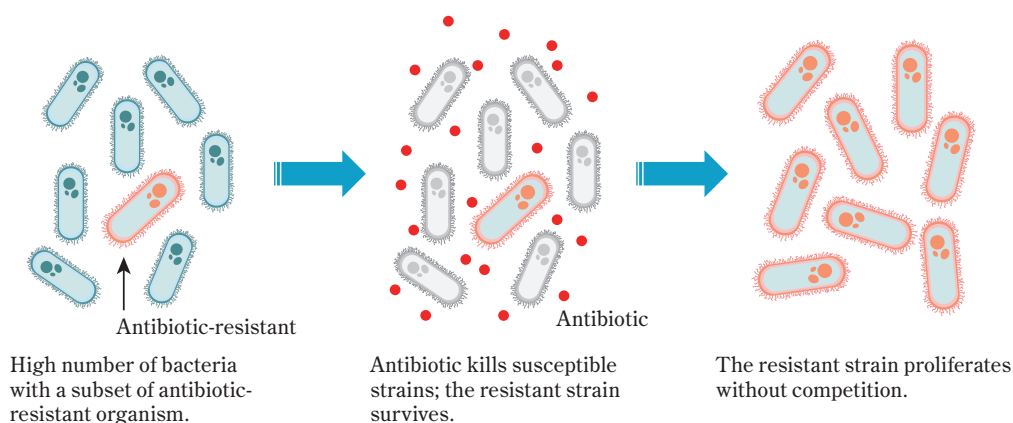


Fig. 3 Effect of selective antibiotic pressure in bacteria

原因菌に最も適した抗菌薬で十分量の投与量で治療するといった抗菌薬の適正使用も重要となる。

2. 耐性化機構

薬剤耐性菌の主たる耐性化機構は、①抗菌薬を分解あるいは修飾することによる不活性化（Inactivation）、②抗菌薬が作用するターゲットの変異（Modification）、③菌体内の抗菌薬濃度の低下（Pumping outおよびImpermeability）が挙げられる（Fig. 4）。抗菌薬を分解することで不活性化させる代表的な酵素として β -ラクタマーゼが、抗菌薬を修飾することで不活性化させる代表的な酵素としてアミノグリコシド修飾酵素（アセチル化酵素、アデニル化酵素およびリン酸化酵素）がある。作用ターゲットの変異の例としては、マクロライド系抗菌薬のターゲットであるリボソームのメチル化や50Sリボソームの23S rRNAドメインVの変異、キノロン系抗菌薬のターゲットであるDNAジャイレースやトポイソメラーゼIVの変異がある。菌体内の抗菌薬濃度を低下させる耐性機構として、抗菌薬が流入するポーリン（外膜タンパク質で栄養素を取り込むための役割）の減少や欠損による流入阻害ならびに薬剤排出

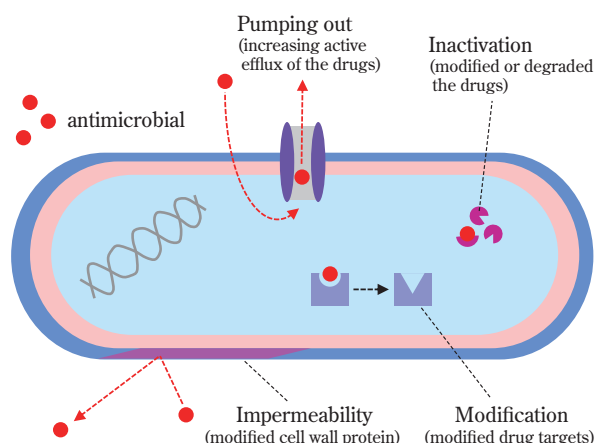


Fig. 4 Mechanisms of antimicrobial resistance

ポンプの過剰発現などによる排出亢進などがその例として挙げられる。

同系統の抗菌薬に対する複数の耐性化機序を獲得すると高度耐性化が、複数の抗菌薬に対する耐性化機序を獲得すると多剤耐性化が引き起こされることになり、臨床現場において治療に難渋する状況になることが容易に想像される。

3. 新規抗菌薬開発の緊急性が高い薬剤耐性菌

臨床で汎用される抗菌薬が効かなくなった薬剤耐性菌の中で公衆衛生上、人類の健康に脅威を与える可能性が高く、新たな抗菌薬開発の緊急性が高い薬剤耐性菌12種類をWHO（世界保健機関）が2017年2月27日に公表した⁴⁾（Table 1）。WHOがこのようなリストを

Table 1 WHO Priority pathogens list

Priority 1: CRITICAL	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	carbapenem-resistant
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	carbapenem-resistant
<i>Enterobacteriaceae</i>	carbapenem-resistant 3rd generation cephalosporin-resistant
Priority 2: HIGH	
<i>Enterococcus faecium</i>	vancomycin-resistant
<i>Staphylococcus aureus</i>	methicillin-resistant vancomycin intermediate and resistant
<i>Helicobacter pylori</i>	clarithromycin-resistant
<i>Campylobacter</i>	fluoroquinolone-resistant
<i>Salmonella spp.</i>	fluoroquinolone-resistant
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	3rd generation cephalosporin-resistant fluoroquinolone-resistant
Priority 3: MEDIUM	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	penicillin-non-susceptible
<i>Haemophilus influenzae</i>	ampicillin-resistant
<i>Shigella spp.</i>	fluoroquinolone-resistant

Table 2 β -Lactamase classification

Class	Typical enzyme	Active center	Substrate specificity
A	KPC , ESBLs	Serine	Penicillins ($\rightarrow$ cephalosporines, carbapenems)
C	AmpC, CMY	Serine	Cephalosporins ($\rightarrow$ penicillins, carbapenems)
D	OXA s	Serine	Oxacillins ($\rightarrow$ penicillins, carbapenems)
B	NDM , VIM , IMP	Metallo (Zn)	All β -lactams (except monobactams)

Red: Carbapenemases

公表したことは初めてである。

最も緊急性の高い「危機的」の区分に、米国疾病対策予防センターが“悪夢の耐性菌”と名づけたカルバペネム系抗菌薬に耐性の腸内細菌科細菌、カルバペネム耐性アシネトバクター、カルバペネム耐性緑膿菌の3種類が指定されている。メロペネムを始めとするカルバペネム系抗菌薬は、グラム陽性菌からグラム陰性菌、嫌気性菌まで広域の抗菌スペクトラムを示すことから細菌感染症治療の絶対的な存在であるため、カルバペネムに対する耐性化は深刻な問題であり、同時にこれらの耐性菌は他系統の抗菌薬にも耐性を示すことが多いために（多剤耐性）治療に難渋する事例が相次いでいる。

カルバペネム耐性化の主な要因は、 β -ラクタマーゼ（カルバペネマーゼ）がカルバペネム系薬を加水分解することによる不活化であり、WHOのリストにおいて「危機的」区分に列挙されたアシネトバクター、緑膿菌、腸内細菌科細菌が保有しているカルバペネマーゼはカルバペネム系抗菌薬を含むほとんどの β -ラクタム系抗菌薬を分解してしまう（Table 2）。

薬剤耐性菌感染症治療薬開発に関する環境変化

1. 世界の動き

WHOは2015年に「薬剤耐性に対する世界行動計画」⁵⁾を公表し、「新薬開発の支援」がその行動計画に盛り込まれている。WHOの要望に応えるようにわが国でも2015年に感染症対策関係閣僚会議が設置され、2016年4月に「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」を公表し、同年5月のG7伊勢志摩サミットにおける「G7伊勢志摩首脳宣言」の発表で「研究開発・創薬の推進」が盛り込まれた。

米国感染症学会（IDSA）は2004年および2010年にそれぞれ、“Bad bugs, No Drugs”、“The 10 × 20 Initiative”というメッセージを出し、2020年までに耐性菌に有効な10個の抗菌薬を開発するとの方針⁶⁾で米国議会に積極的に働きかけ、規制当局である米国食品医薬品局（FDA）の薬剤耐性菌感染症治療薬に関する審査制度が改善された。欧州のInnovative Medicines Initiative（IMI）は、“New Drugs for Bad Bugs（ND4BB）”プログラムを設定し、COMBACTE（欧州における耐性

菌の克服）やENABLE（欧州抗グラム陰性菌薬開発のためのエンジン）を含む7つのプロジェクトにおいて、新規抗菌薬の開発の障害となる科学上および規制上の問題や経営課題の解決に向けた取り組みを強化している。

薬剤耐性菌に対する対抗手段が枯渇しないような努力を国策として後押しする状況となり、人類共通の課題として大きく認識されるようになってきている。

2. 課題と対策

新規抗菌薬の研究開発に立ちはだかる大きな要因は、創薬シーズ探索の難易度の高さ、薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床試験の困難さ、抗菌薬の収益性の低さである。臨床試験と収益性に関する問題は製薬企業の努力のみでは解決されないため、国が主導的に対策を講じて薬剤耐性菌感染症治療薬を開発している企業にインセンティブを与えている。例えば米国ではGAIN法（The Generating Antibiotic Incentives Now Act of 2011）が施行され、①画期的感染症治療薬の指定、②優先審査、③迅速承認およびファスト・トラック制度、④5年間の特許独占権行使期間の延長といったインセンティブによる創薬促進効果を狙っている。また、臨床試験を効率的に実施するために、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）、欧州医薬品庁（EMA）、FDAの3規制当局の協働により、臨床プロトコールや規制要件などのハーモナイゼーションに向けて協議が継続されている。

製薬企業が細菌感染症領域の研究開発に精力的に取り組むためには収益が見込めることが必要であり、そのために上記以外の新たなインセンティブ制度の導入が検討されている。Push型インセンティブと呼ばれる承認前の研究開発段階に対する資金協力、Pull型インセンティブと呼ばれる承認後に企業が収益性を確保できるような仕組み、およびそれらの組み合わせによるインセンティブである。企業として特に魅力的であるのはPull型インセンティブの方であり、新規薬剤耐性菌感染症治療薬の開発・承認を取得することで報奨金が支払われる制度（Market Entry Reward）や抗菌薬以外の最も収益性がある自社製品の独占販売期間が延長できるような制度（Transferable Exclusivity）、新規

薬剤耐性菌感染症治療薬を公的機関が備蓄や買い取りするような制度などが検討されている。

3 持続的な薬剤耐性対策のために

偶然のイベントとして細菌がある抗菌薬から身を守る遺伝子を持ち、その耐性遺伝子を垂直伝播として子孫に伝える。さらに、そのみならず近隣の細菌へも水平伝播する。このような薬剤耐性の広がり、避けることができない自然現象の一つである。抗菌薬は使用量に伴い薬剤耐性菌の選択リスクが高まることから、長期に使用する抗がん剤や高血圧、高脂血症、糖尿病などの慢性疾患に対する治療薬とは異なり、感染症治療薬といったベネフィットと耐性菌を選択するというリスクを勘案しながら、適正に使用されるべき薬剤である。耐性菌の出現と蔓延による薬剤寿命が短くなるリスク、耐性菌出現抑制のための使用制限による使用量の少なさ、超高薬価を取得できない状況において、現状のルールで製薬企業の力だけでグローバルヘルスとして重要な新規抗菌薬の創出を担うことは困難である。

新規抗菌薬開発の観点で持続的な薬剤耐性菌対策をしていくためには、抗菌薬の使用量（販売量）とその販売量による製薬企業の収益を切り離す「de-linking from sales」という考え方が重要となってくる。例えば、2009年の新型インフルエンザによる感染症の蔓延で大きな影響を受けた航空産業では、感染症対策は重要であると認識された。国際線航空券に付与する国際連帯税を感染症対策の資源とする新しい価値のリンクを活用する案も浮上してきている。また、抗菌薬に対する認識を「購入する商品」から「国民が共有するインフラ」へと変え、処方箋に利用料を課す案やパソコンなどのソフトウェアのように抗菌薬の使用にライセンス料を課す案など、既存の医薬品の概念を変える方策の実現が検討されている。

産学官連携を活用した北里研究所とのプロジェクト

1. 医療研究開発革新基盤創成事業：CiCLE

AMEDは、「医療の分野における基礎から実用化までの研究開発が切れ目なく行われ、その成果が円滑に実用化されるよう、大学や研究機関などが行う研究を支援し、研究開発やそのための環境の整備に取り組むこと」を目的として、2015年4月に設立された。そのAMEDの施策の1つとして、550億円の補正予算を利用した新たな医療研究開発革新基盤創成事業（CiCLE）が立ち上がり、第一期の公募が2017年4月に開始された。このCiCLEは、産学あるいは産産連携など企業や大学などのさまざまな組み合わせによる、医薬品や医療機器、再生医療等製品、医療技術などの実用化に向けた研究開発に対して、最大10年間で1～100億円とい

う長期間かつ大規模な委託研究開発を行う事業である。CiCLEでは、AMEDとの間でプロジェクトのマイルストーンや目標を設定し、目標を達成できれば委託研究開発費を全額返済する、不幸にも達成できなければ委託研究開発費の10%を返済するというスキームでAMEDと企業がリスクを分け合う仕組みとなっている。

2. KS-プロジェクト

当社は、上述した世界的な薬剤耐性菌問題の重要性から、CiCLE事業を新規の薬剤耐性菌感染症治療薬の創薬研究に活用できる良い機会と捉え、国内アカデミアにおける感染症研究のトップの一角である北里研究所の大村智特別栄誉教授および大村創薬グループの花木秀明 感染制御研究センター長、砂塚敏明 生物有機化学研究室教授と共同して、「薬剤耐性（AMR）菌感染症治療薬を目的とした創薬研究」という課題名でCiCLEに応募した。AMEDでの審査を見事クリアした結果、2017年7月に48の応募課題の中から採択された7つのプロジェクトの内の1つに選ばれた。そして、大村創薬グループと当社によるCiCLEを活用した薬剤耐性菌感染症治療薬創出の共同研究を、KS-プロジェクト（Kitasato - Sumitomo Dainippon Antimicrobial Resistance (AMR) Drug Discovery Project）と名付け、2017年10月より本格的に稼働させている。

大村智特別栄誉教授は、2015年に「線虫感染症の新しい治療法の発見（for their discoveries concerning a novel therapy against infections caused by roundworm parasites）」を理由として、米国メルク社に在職していたウィリアム・キャンベル博士とともに、ノーベル生理学・医学賞を受賞されている。その研究成果である寄生虫病の治療薬「イベルメクチン」は、世界で年間3億人に使われており、アフリカや中南米の患者を失明から救う特効薬になっている。大村創薬グループでは有用微生物の新規分離法を導入し、これまでに13新属をはじめとする42新種の微生物を発見している。そして、これらを含む土壌分離株から生理活性有機化合物を見いだす新規探索系を確立して、470種余りの構造的にも生物活性面においても興味ある新規物質を発見している。そのうち、26種の天然物またはそれらの誘導体は、医薬、動物薬、農薬および研究用試薬として実用化に至っている。

このように複数の感染症治療薬などを世に出した伝統と実績を有する北里研究所の大村創薬グループと、抗菌薬の研究開発実績および製薬メーカーのノウハウを有する当社が、それぞれの強みを持ち寄ることによって、難易度が高い薬剤耐性菌感染症の新薬研究開発の成功確度を多いに高めることができると期待している。本プロジェクトの詳細は非公表であるが、既存の概念を打破する薬剤耐性菌感染症治療薬の10年以内の

実用化を目指して、「耐性機構に作用する」、「感染機構・病原物質を阻害する」、「宿主の免疫機構を回復させる」、「物理的に病原菌を排除する」などを切り口として、複数のテーマを進行させている。大村智特別栄誉教授には、本プロジェクトのスペシャルコーディネーターとして、全体の指揮を担っていただいている。また、筆者ら（日高、竹本）も含めて、複数の研究員が当社から北里研究所に派遣されて、北里研究所の研究員らと混成チームを結成し、かつ当社からの全面的な研究支援のもと、本プロジェクトが推進されている。そして、AMEDからもCiCLE事業を通して指導もいただいております。本プロジェクトはまさに産官学オールジャパン体制で運営されているオープンイノベーション型創薬研究と言える。

おわりに

ペニシリンの発見以来、新規抗菌薬の開発と薬剤耐性菌の出現はいたちごっこの繰り返しである一方、多くの製薬企業が撤退している現状において、薬剤耐性菌に有効な新規抗菌薬の開発は世界的急務となっている。抗菌薬の研究開発に実績を有する当社の責務として、

本プロジェクトから画期的な治療薬を提供することは、わが国の「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」の達成およびグローバルヘルスの向上や経済損失の防止への寄与などにつながるものと強く信じている。

引用文献

- 1) J. O'Neill, "Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. Review on Antimicrobial Resistance" (2014).
- 2) 八木澤 守正 ほか, 薬史学雑誌, **50**(2), 119 (2015).
- 3) G. H. Talbot *et al.*, *Clin. Infect. Dis.*, ciz089, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz089> (2019), (参照 2019/3/28).
- 4) WHO, "Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics" (2017).
- 5) WHO, "Global action plan on antimicrobial resistance" (2015).
- 6) Infectious Diseases Society of America, *Clin. Infect. Dis.*, **50**, 1081 (2010).
- 7) S. Omura, *Tetrahedron*, **67**, 6420 (2011).

PROFILE



日高 淳
Jun HIDAKA

大日本住友製薬株式会社
オープンイノベーション推進部
北里協働プロジェクト推進フェロー



志水 勇夫
Isao SHIMIZU

大日本住友製薬株式会社
オープンイノベーション推進部
部長
薬学博士



竹本 浩司
Koji TAKEMOTO

大日本住友製薬株式会社
オープンイノベーション推進部
主席研究員
薬学博士